

PCTWORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/20, 9/133, 9/06	A1	(11) International Publication Number: WO 98/30215 (43) International Publication Date: 16 July 1998 (16.07.98)
(21) International Application Number: PCT/IB98/00206 (22) International Filing Date: 8 January 1998 (08.01.98) (30) Priority Data: 60/034,937 13 January 1997 (13.01.97) US (71) Applicant: CILAG AG [CH/CH]; Hochstrasse 201, CH-8205 Schaffhausen (CH). (72) Inventors: NAEFF, Rainer; Chruzuckweg 8, Alt-Paradies, CH-8246 Langwiesen (CH). DELMENICO, Sandro; Stet-temerstrasse 20, CH-8207 Schaffhausen (CH). CORBO, Michael; 17 Litton Road, Flemington, NJ 08822 (US). ON-DRACEK, Jan; Schlossstrasse 87, CH-8207 Schaffhausen (CH). FLOETHER, Frank; Hohbergstrasse 39, CH-8207 Schaffhausen (CH). (74) Agent: E. BLUM & CO.; Vorderberg 11, CH-8044 Zürich (CH).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
(54) Title: LIPOSOME-BASED TOPICAL TRETINOIN FORMULATION (57) Abstract A liposome-based tretinoin formulation with good skin penetration of the effective substance is described. This formulation is well suited for the treatment of acne or photoaging.		

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece	ML	Mali	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	MN	Mongolia	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MR	Mauritania	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexico	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NL	Netherlands	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norway	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NZ	New Zealand	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	PL	Poland		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
CZ	Czech Republic	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Germany	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
DK	Denmark	LR	Liberia	SG	Singapore		
EE	Estonia						

LIPOSOME-BASED TOPICAL TRETINOIN FORMULATION

FIELD OF THE INVENTION

5

The present invention relates to a liposome based topical formulation of tretinoin, particularly a formulation providing good penetration of biological active substances into the skin, suitable for the treatment of acne, psoriasis and photoaging. In particular, the invention relates to a liposome based tretinoin formulation with superior stability prepared by means of an ethanol injection technique.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

It has been known for some time that retinoic acid and its derivatives are effective therapeutic agents in topical treatment of acne and other skin disorders, because it decreases the cohesiveness of follicular epithelial cells and induces proliferation of the follicular epithelium. More recently, retinoic acid has been used topically for the treatment of photoaging of the skin. Presently, the topical formulations in use are preferably conventional creams, liquids or gel based formulations which are marketed in the United States under the trade names RETIN-A® and RENOVA®. These products contain tretinoin (trans-retinoic acid) in concentrations of 0.025%, 0.05% and 0.1% creams and 0.01% and 0.025% gels.

15

20

While these formulations have been proven to be highly successful, certain side effects have been observed including irritation with redness, inflammation and local erythema and peeling. In addition, systemic toxicity may be associated with excess absorption of the active ingredient. Further, in general, these formulations exhibit limited stability with a shelf-life of not more than three years.

25

- 2 -

Accordingly, attempts have been made to provide an improved formulation of tretinoin which provides effective penetration of the active ingredient into the skin yet minimizes systemic absorption. At the same time, an acceptable formulation should be cosmetically acceptable and exhibit a high degree of patient compliance. Further,
5 the formulation should be stable and provide an extended shelf life.

Liposomes are small vesicles comprising amphipathic lipids arranged in spherical bilayers. Liposomes may contain many concentric lipid bilayers separated by aqueous channels (multilamellar vesicles or MLVs), or alternatively, they may
10 contain a single membrane bilayer (unilamellar vesicles), which may be small unilamellar vesicles (SUVs) or large unilamellar vesicles (LUVs). The lipid bilayer is composed of two lipid monolayers having a hydrophobic "tail" region and a hydrophilic "head" region. In the membrane bilayer, the hydrophobic "tails" of the lipid monolayers orient towards the center of the bilayer, whereas the hydrophilic
15 "heads" orient toward the aqueous phase.

Liposomes may be used to encapsulate a variety of materials by trapping hydrophilic compounds in the aqueous interior or between bilayers, or by trapping hydrophobic compounds within the bilayer. As such, they are particularly useful to
20 deliver biologically active materials by encapsulating compounds which exhibit poor aqueous solubility or which exhibit unacceptable toxicity at therapeutic dosages. Topical liposome formulations have been known for years and topical retinoic acid liposomal preparations have been proposed. For example U.S. Patent 5,034,228 discloses liposomal low dose tretinoin formulations in which the liposomes are
25 prepared by methods involving the use of dichloromethane solvents and spray drying followed by size homogenization with ultrasounds or high pressure homogenization. The use of dichloromethane however is undesirable and the high temperatures and pressures used in the liposome sizing techniques can have an adverse effect on the resulting product.

30

- 3 -

A specific method for the production of liposomes with only one double layer is disclosed in EP 253 619.

The goal of the present invention therefore was to provide a topical application form suitable for tretinoin, which is cosmetically elegant and minimizes irritating side effects, and which provides good skin penetration abilities yet minimizes skin permeation and systemic absorption. Independently therefrom, the formulation should also provide superior long term stability for an extended shelf life in comparison with known formulations.

10

SUMMARY OF THE INVENTION

A liposome-based composition for use in the topical treatment of skin disorders comprising:

- 15 (a) an effective amount of an active ingredient comprising tretinoin or its pharmaceutically acceptable derivatives;
- (b) a lipidic phase comprising:
- (I) lecithin or hydrogenated lecithin; and
- (ii) cholesterol or a derivative thereof selected from cholesterol
- 20 esters, polyethylene glycol derivatives of cholesterol (PEG-cholesterols), and organic acid derivatives of cholesterol; and
- (c) a lower alcohol (preferably ethanol);

wherein the composition comprises single bilayered liposomes made by preparing an alcoholic solution of the lipidic phase and the active ingredient and injecting the

25 solution under pressure into an aqueous electrolyte solution contained in a high speed homogenizer.

Preferably, the active ingredient is tretinoin (all *trans* retinoic acid) and its derivatives, salts and esters. These compounds, their chemistry, and synthesis, are

30 described in Frickel, F., Chemistry and Physical Properties of Retinoids: THE

- 4 -

RETINOIDS, Sporn, Roberts, Goodman eds., Academic Press, p. 7-145 (1984), hereby incorporated by reference.

5 In accordance with the present invention, it has been discovered that, quite unexpectedly, the liposomal tretinoin compositions prepared under the mild conditions described herein exhibit improved stability, i.e. the liposomes themselves are stable and at the same time the chemical degradation of the biologically effective substance is minimized. As a further unexpected advantage, the liposomal tretinoin compositions of the instant invention provide a high level of skin penetration to
10 achieve the therapeutic effect while allowing virtually no skin permeation thereby minimizing the risk of systemic side effects.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

15 FIGURE 1 - shows the results of in vitro skin permeation studies of various formulations showing the level of tretinoin in the skin 24 hours following application of the formulation, and

20 FIGURE 2 - shows the results of in vitro skin permeation studies of various formulations showing the level of tretinoin which had permeated through the skin to the receptor 24 hours following application of the formulation.

DETAILED DESCRIPTION

The active ingredients used in the present invention are the tretinoin (all trans retinoic acid) compounds in general, their salts and esters or mixtures thereof. The compositions are useful in treating dermatological disorders including acne, photoaging, wrinkles, hyperkeratosis, psoriasis, to lighten or remove pigmental skin spots, and the like. As used herein, photoaging means damage to essential structural and functional components of the skin resulting from chronic exposure to ultraviolet radiation. Clinical signs of photodamage include wrinkling, mottled hyperpigmentation and roughness accompanied by histologic changes such as epidermal atypia, breakdown of elastin and collagen fibers in the dermis and increased melanocytic activity.

The liposome compositions generally contain from about 10mg to about 1000mg of the retinoic acid compound per 100 grams of composition. Such a formulation, particularly produced according to the process described in EP 0 253 619, which is herein incorporated by reference, shows very good penetration abilities of retinoic acid and its derivatives and related compounds, particularly tretinoin, when applied in topical application.

Lecithin can either be used as natural lecithin in purified form or, preferably, as the more stable hydrogenated lecithin, whereby the use of the latter allows a reduction of the concentration of the stabilizing agents. The lecithin component is generally present in an amount from about 1.0 to 10 grams per 100 grams of composition. Preferably, the hydrogenated lecithin should be of good quality without detectable levels of catalysts which can influence the stability of tretinoin and liposomes in a negative manner.

Cholesterol is employed as the liposome stabilizing agent in amounts ranging from 0.1 to 1.0 grams per 100 grams of composition. In addition to cholesterol,

- 6 -

other cholesterol derivatives may be employed such as cholesterol esters, polyethylene glycol derivatives of cholesterol (PEG-cholesterols), as well as organic acid derivatives of cholesterol, for example cholesterol hemisuccinate.

5 The alcohol component is a lower alkanol of one to six carbon atoms, such as methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol and the like in amounts ranging from 0.5 to about 8.0 grams per 100 grams of composition. Ethanol is preferred.

10 Dependent on the amount to be applied and/or the place of application, the use of highly fluid products for topical application of retinoic acid is unfavorable. It is therefore advantageous to include a gelling agent in the composition to provide a less fluid product. Various gelling agents may be employed and are within the scope of this invention including cellulose derivatives such as hydroxypropyl methylcellulose.

15 In particular, however, it has been found that a liposomal formulation as described above, but additionally comprising one or more a polyacrylate(s) such as carboxypolymethylene (carbomer) as gelling agent, makes possible a much better skin penetration of the active ingredient than do paraffin ointment bases or liposome-based formulations with other gelling agents such as xanthan gum. By the use of

20 polyacrylate(s) as gelling agent(s), the penetration abilities of the highly fluid liposome-based formulations are at least reached or even enhanced.

 In a topical retinoic acid composition, it is important to achieve the proper balance of skin penetration of the active ingredient while minimizing the permeation

25 of the active ingredient through the skin where it can be systematically absorbed. For the topical compositions such as creams, the skin penetration is rather low. On the other hand, for those compositions where skin penetration is high, permeation is also high and therefore the danger of systemic effects is a problem. The instant invention, in contrast, provides good skin penetration to achieve the therapeutic effect while

30 allowing virtually no skin permeation. In this manner, the number of administrations

- 7 -

per day can be minimized due to higher penetration and delivery of the active ingredient to the skin while minimizing side effects due to systemic absorption.

As stated above, the topical tretinoin compositions currently marketed have
5 limited shelf-life of not more than three years. For those topical liposomal tretinoin
which have been reported in the literature, stability measurements of only up to six
months could be found. (Maingnen F. et al, J. Phar. Clin. 14, No. 2:137-138 1995).
In contrast and quite surprisingly, it has been found that the liposomal compositions
of the present invention containing carbomer gelling agent exhibit improved stability,
10 i.e. the liposomes themselves are stable and at the same time the decomposition of
the biologically effective substance is minimized. A shelf-life of up to five years has
been achieved which is very important for industrial application. This improved
stability may be attributable to the superior mild manufacturing technology of the
present invention and the ingredients and composition of the formulation (both from
15 a qualitative and quantitative point of view when compared with the formulations
described in the literature). Particularly, it is theorized that the normally high
pressure homogenization or the french press methods used in other prior art methods
of manufacturing liposomes result in high temperatures (up to more than 100°C) and
pressures (up to 800 bar) which may have a negative impact on the stability of
20 Tretinoin.

The stability of the composition can be further enhanced by the addition of
antioxidants such as tocopherol, butylated hydroxytoluene, butylated hydroxyanisole,
ascorbyl palmitate, or edetates such as e.g. disodium edetate, with the edetates
25 additionally binding possibly present heavy metals. The stability can furthermore be
enhanced by the addition of preserving agents such as benzoic acid and parabens, e.g.
methylparaben, and/or propylparabene. The desired pH is preferably stabilized by a
buffer system. A citric acid buffer such as citric acid monohydrate or a phosphate
buffer, particularly a buffer of potassium dihydrogen phosphate and disodium
30 hydrogen are suitable.

- 8 -

The protons that are liberated upon thickening or cross-linkage, respectively, of the polyacrylate (e.g. Carbomer 974 P), are neutralized by the addition of a base, preferably sodium hydroxide.

5

One or more additional substances which have therapeutic affects on the skin may also be incorporated into the liposome compositions of the present invention. Such additional substances which may be incorporated include compounds capable of inducing epithelialization, such as the chromanols such as Vitamin E. Anti-bacterial
10 agents such as erythromycin, clindamycin, minocycline and the like may also be included for treatment of acne. Anti-inflammatory agents such as corticosteroids may also be advantageously included in the composition.

Very good penetration, particularly for Tretinoin as the effective
15 substance, has been found for the following composition:

		<u>g/100g</u>
	Tretinoin or analogous compounds	0.01-1.0
	Lecithin hydrogenated (Soya)	1.0 - 10.000
5	Cholesterol	0.1 - 1.000
	Ethanol	0.5 - 8.000
	Butylated Hydroxytoluene	0.0 - 0.010
	Methylparaben	0.0 - 0.150
	Propylparaben	0.010 - 0.05
10	Citric Acid Monohydrate	0.0 - 0.5
	Disodium edetate dihydrate	0.001 - 0.1
	Sodium hydroxide	0.0 - 0.9
	Carbomer 934 P	0.0 - 1.6
	Water purified	ad 100.0

15

The liposome-based compositions of the present invention are prepared by applying the methods known in the art for manufacturing liposome compositions described in EP 253619, hereby incorporated by reference. In this method single bilayered liposomes are prepared by preparing an ethanolic solution of a phospholipid and the active ingredient and injecting the solution under pressure into an aqueous electrolyte solution contained in a high speed homogenizer. The liposomes are formed spontaneously providing liposomes having a diameter of less than 1 μ m. In particular, in accordance with the method of the present invention, the liposomes are manufactured by forming an aqueous electrolyte solution of the methylparaben, propylparaben and disodium edetate in purified water. Separately, the retinoic acid active ingredient, the lecithin and cholesterol are dissolved in an alcoholic solution such as ethanol. The aqueous solution is connected to a high performance homogenizer to effect circulation and the alcoholic solution containing the active ingredient is directly injected into the homogenizer. Liposomes of less than 1 μ m are formed spontaneously.

30

The particular advantages of the present invention are further illustrated by the following examples:

5

EXAMPLE 1**Liposome-Based Dispersion**

A liposome-based dispersion of the following composition was produced according to the method described in EP 0 253 619:

10

Composition:

	<u>g/100 g</u>
Tretinoin	0.022
15 Lecithin (Soya) hydrogenated	5.000
Cholesterol	1.000
Ethanol	8.000
Tocopherol	0.010
Methylparaben	0.140
20 Propylparaben	0.010
Citric Acid Monohydrate	0.230
Sodium Hydroxide	0.440
Disodium edetate Dihydrate	0.100
Water purified	85.048

- 11 -

Procedure:

Methylparaben and propylparaben and the disodium edetate were dissolved in purified water at 80°C (kettle I). Tretinoin, tocopherol, lecithin, and cholesterol were dissolved in ethanol in a separate kettle (kettle II) at 55°C-70°C under agitation. The ethanol solution was purged with nitrogen during the whole procedure. The water phase was cooled to 55°C-70°C. Kettle I was connected to a high-performance homogenizer (Megatron MT-48; manufacturer: Kinematica, Littau, Lucerne, Switzerland) to effect circulation of the aqueous solution.

10

The ethanol solution was injected through a tube from kettle II directly into the homogenizer. Liposomes having a diameter of less than 1 mm were spontaneously formed and collected in kettle I.

15 **Technical data:**

Homogenizer speed: up to 13,000 rpm

Flow rate of the ethanol solution: 20-100 ml/s

- 12 -

EXAMPLE 2
Liposome-Based Gel

Composition:

5		<u>g/100 g</u>
	Tretinoin	0.022
	Lecithin (Soya) hydrogenated	5.000
	Cholesterol	1.000
	Ethanol	8.000
10	Tocopherol	0.010
	Methylparaben	0.140
	Propylparaben	0.010
	Citric Acid Monohydrate	0.230
	Sodium Hydroxide	0.440
15	Disodium edetate Dihydrate	0.100
	Carbomer 934 P	0.800
	Water purified	84.248

Procedure:

20

The production of the liposome-based gel was performed as the one of the dispersion according to Example 1 with the exception that after the liposome formation according to Example 1 the Carbomer 934 P was admixed, followed by a sodium hydroxide solution.

25

Technical data:

Homogenizer speed: up to 13,000 rpm

Flow rate of the ethanol solution: 20 - 100 ml/s

30

- 13 -

EXAMPLE 3**Comparative tests on skin penetration**

The skin penetration of Tretinoin from the products produced as described in
5 Example was determined in vitro and compared with that of commercially available
gel and cream products.

The penetration study was performed under the following conditions:

- 10 Diffusion Cells: Franz Cell, 10 ml volume, 0.636 cm² surface area
 Skin: Male Hairless Mouse Skin (approximately 10 weeks old)
 Receptor Media: 25% Isopropanol in pH 5.6 Buffer with 0.025% BHT
 Conditions: Cells covered with aluminum foil, under yellow light at 37°C
 Study Duration: 24 -26 hours
15 Amount of Formulation Applied: Approximately 1 ml

Skin samples were mounted onto Franz Diffusion Cells, and approximately 1
ml of each formulation was applied and spread evenly on the skin surface. At the end
of the study period the receptor solution was sampled (0.15ml), and excess
20 formulation was wiped from the skin surface using a "Kim-Wipe" (the Kim-Wipe was
then extracted to recover the retinoid).

Skin samples were extracted by placing them in a 50ml Volumetric Flask and
filled to 50 ml with methanol:ethyl acetate (1:1). The flasks were then sonicated for
25 2 hours and the solutions assayed for retinoid. Following extraction, the ethanol
solution was assayed for retinoid by HPLC with UV detection at 325nm.

Results and Discussion

A summary of the amount of tretinoin remaining in the skin after 24 hours for each formulation investigated is shown in FIG. 1.

5

The results from the in vitro skin penetration study indicate that the gel formulation delivered the most tretinoin to the skin (22.6%) when compared to the other formulations. The application of the liposomal gel of Example 2 above resulted in the second highest tretinoin skin levels (6%) when compared to the other
10 formulations. The cream formulation (a W/O emulsion) had the lowest levels (3%).

A summary of the amount of drug permeating through the full thickness of the skin and entering into the receptor media is shown in FIG. 2.

15

The results indicate that a large amount of the gel dose (18%) was found in the receptor after 24 hours. In contrast, the liposomal and cream formulations produced no detectable levels of tretinoin in the receptor, suggesting that a vast majority of the applied dose remained in or on the skin. Most significantly, the liposomal gel of the present invention achieved tretinoin skin levels approximately 4-fold higher than the
20 cream formulation yet no tretinoin was detected in the receptor compartment. These results suggest that the liposomes may be preferentially delivering the tretinoin to the skin but not through the skin.

EXAMPLE 4

25

Stability Testing

Four batches of liposomal tretinoin formulation were manufactured in accordance with the procedure of Example 1. Batches 12, 13 and 14 were manufactured with purified soyabean lecithin and hydroxypropyl methylcellulose as gelling agent. Batch 16 was manufactured with hydrogenated soyabean lecithin and

- 15 -

Carbomer as the gelling agent. The strengths and compositions of the batches are shown in Table 1.

TABLE 1

Formulation	Composition	Strength (%Tretinoin)
12	purified lecithin/HPMC	0.01%
13	purified lecithin/HPMC	0.025%
14	purified lecithin/HPMC	0.05%
16	Hydrogenated lecithin/HPMC	0.02%

- 5 The batches were assayed for stability at various time intervals for total tretinoin content and liposomally bound tretinoin content by liquid chromatographic method. The results are set forth in Tables 2-5.

- 16 -

FORMULATION 12

TABLE 2

	Total content of tretinoin (in % of declaration)			Liposomally bound content of tretinoin (in % of declaration)		
Storage (months)	4°C	25°C	30°C	4°C	25°C	30°C
Initial	107.7	107.7	107.7	99.8	99.8	99.8
6		109.3	111.4/106.5*		92.9	83.7/88.1*
11		104.8	103.1			
13		107.1	95.8		86.9/89.0*	77.8
18		124.8	95.2/89.6*		105.5	85.5

5

FORMULATION 13

TABLE 3

	Total content of tretinoin (in % of declaration)			Liposomally bound content of tretinoin (in % of declaration)		
Storage (months)	4°C	25°C	30°C	4°C	25°C	30°C
Initial	108.7	108.7	108.7	102.8	102.8	102.8
6		108.5	107.5		93.7	89.2/98.7*
11		106.2	98.6/101.3*			
13		110.3	99.6		88.3/92.4*	84.4/81.7*
18		121.4	99.8		105.0	83.5/89.6*

10

FORMULATION 14

TABLE 4

	Total content of tretinoin (in % of declaration)			Liposomally bound content of tretinoin (in % of declaration)		
Storage (months)	4°C	25°C	30°C	4°C	25°C	30°C
Initial	105.4	105.4	105.4	89.2	89.2	89.2
10		106.8	99.0			
12		108.5	103.4		108.4	103.9
20		102.2	93.3		108.3	98.2/91.2*

5

FORMULATION 16

TABLE 5

	Total content of tretinoin (in % of declaration)			Liposomally bound content of tretinoin (in % of declaration)		
Storage (months)	4°C	25°C	30°C	4°C	25°C	30°C
Initial	109.6	109.6	109.6	109.6	109.6	109.6
1		109.3	108.7		107.4	108.8
3	105.7	106.5	106.2	104.2	107.8	105.2
20	105.7	106.5	103.7	104.2	103.5	100.4
24	106.4	104.9		98.9	98.8	
36**	107.3	107.5		109.7	107.8	
50**	110.6	107.3		110.1	106.9	
61**	115.0	110.2		113.9	112.4	

Conclusion

The data demonstrates a good stability of up to five years for formulation 16 when stored in aluminum tubes at 25°C. Stability investigations for formulations 12, 13 and 14 were discontinued after 20 months storage time due to sample

5 inhomogeneities.

- 19 -

Claims

We claim:

1. A liposome-based composition for use in the topical treatment of skin disorders
5 comprising:
 - (a) an effective amount of an active ingredient comprising tretinoin or a derivative thereof;
 - (b) a lipidic phase comprising:
 - 10 (i) lecithin or hydrogenated lecithin; and
 - (ii) cholesterol or a derivative thereof selected from cholesterol esters, polyethylene glycol derivatives of cholesterol (PEG-cholesterols), and organic acid derivatives of cholesterol; and
 - (c) a lower alcohol (preferably ethanol);wherein the composition comprises single bilayered liposomes made by preparing a
15 solution of the lipidic phase and the active ingredient in the alcohol and injecting the solution under pressure into an aqueous electrolyte solution contained in a high speed homogenizer.
2. The liposome-based formulation of claim 1, wherein the lower alcohol is
20 ethanol.
3. The liposome-based formulation of claim 1, characterized in that it comprises furthermore at least one polyacrylate.
- 25 4. The liposome-based formulation of claim 3, wherein the polyacrylate is carbomer.
5. The liposome-based formulation of claim 1, wherein the lecithin is
30 hydrogenated lecithin.

- 20 -

6. The liposome-based formulation of claim 1, characterized in that it furthermore comprises a preserving agent
7. The liposome-based formulation of claim 1, characterized in that it furthermore
5 comprises an antioxidant.
8. The liposome-based formulation of claim 1, characterized in that it furthermore comprises a complexing agent.
- 10 9. The liposome-based formulation of claim 2, characterized in that it has the following composition:

		<u>g/100g</u>
	Tretinoin or its derivatives	0.01-1.0
15	Lecithin hydrogenated (Soya)	1.0 - 10.000
	Cholesterol	0.1 - 1.000
	Ethanol	0.5 - 8.000
	Butylated Hydroxytoluene	0.0 - 0.010
	Methylparaben	0.0 - 0.150
20	Propylparaben	0.010 - 0.05
	Citric Acid Monohydrate	0.0 - 0.5
	Disodium edetate dihydrate	0.001 - 0.1
	Sodium hydroxide	0.0 - 0.9
	Carbomer 934 P	0.0 - 1.6
25	Water purified	ad 100.0

- 21 -

10. The liposome-based formulation of claim 1 for use as a pharmaceutical preparation for the treatment of acne.
- 5 11. The liposome-based formulation of claim 1 for use as a pharmaceutical preparation for the treatment of photoaging or wrinkles.
12. The liposome-based formulation of claim 2, characterized in that it has the following composition:

10

	<u>g/100 g</u>
Tretinoin	0.022
Lecithin (Soya) hydrogenated	5.000
Cholesterol	1.000
15 Ethanol	8.000
Tocopherol	0.010
Methylparaben	0.140
Propylparaben	0.010
Citric Acid Monohydrate	0.230
20 Sodium Hydroxide	0.440
Disodium edetate Dihydrate	0.100
Carbomer 934 P	0.800
Water purified	84.248

25

Figure 1

In Vitro Skin Penetration of Tretinoin from Various Formulations

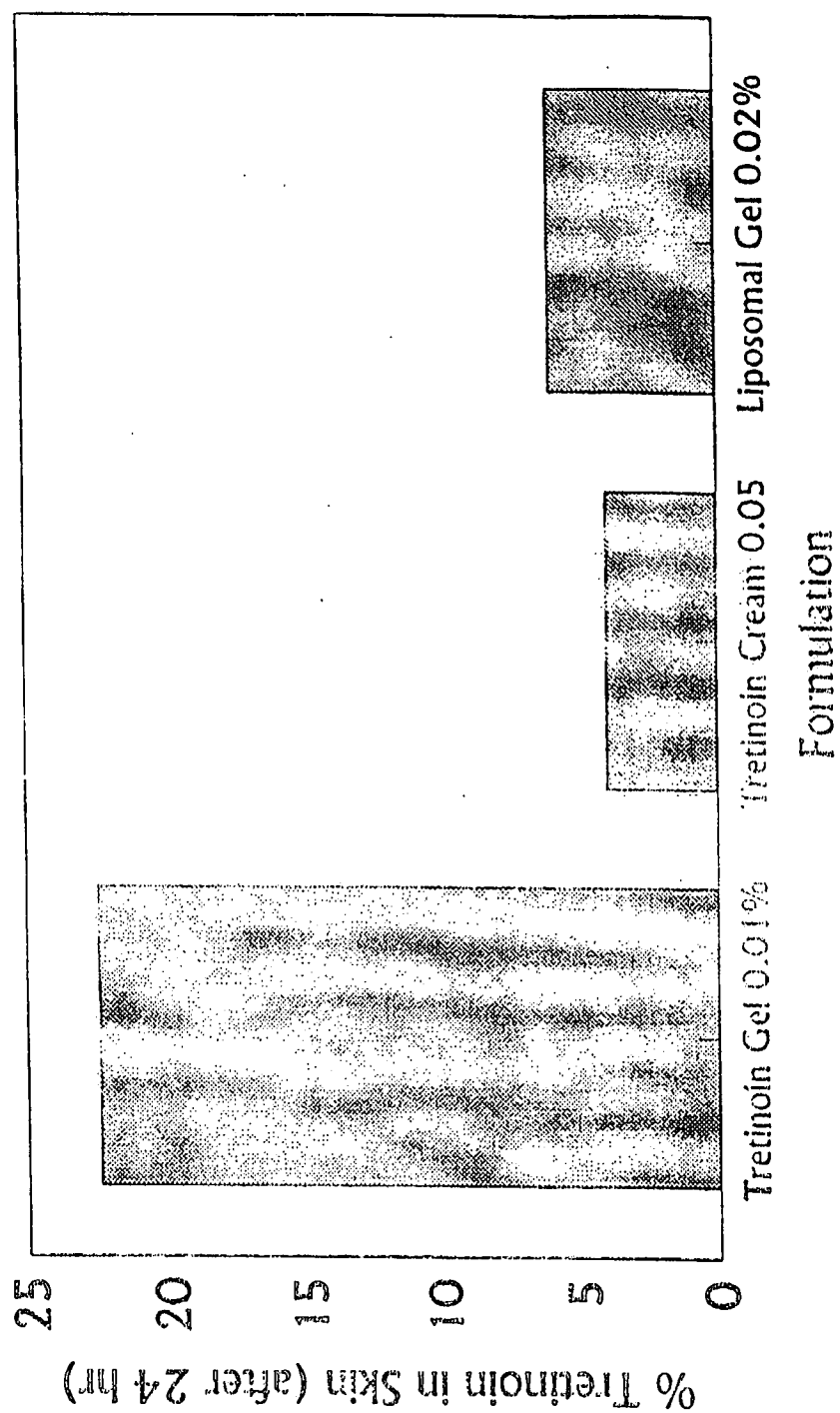
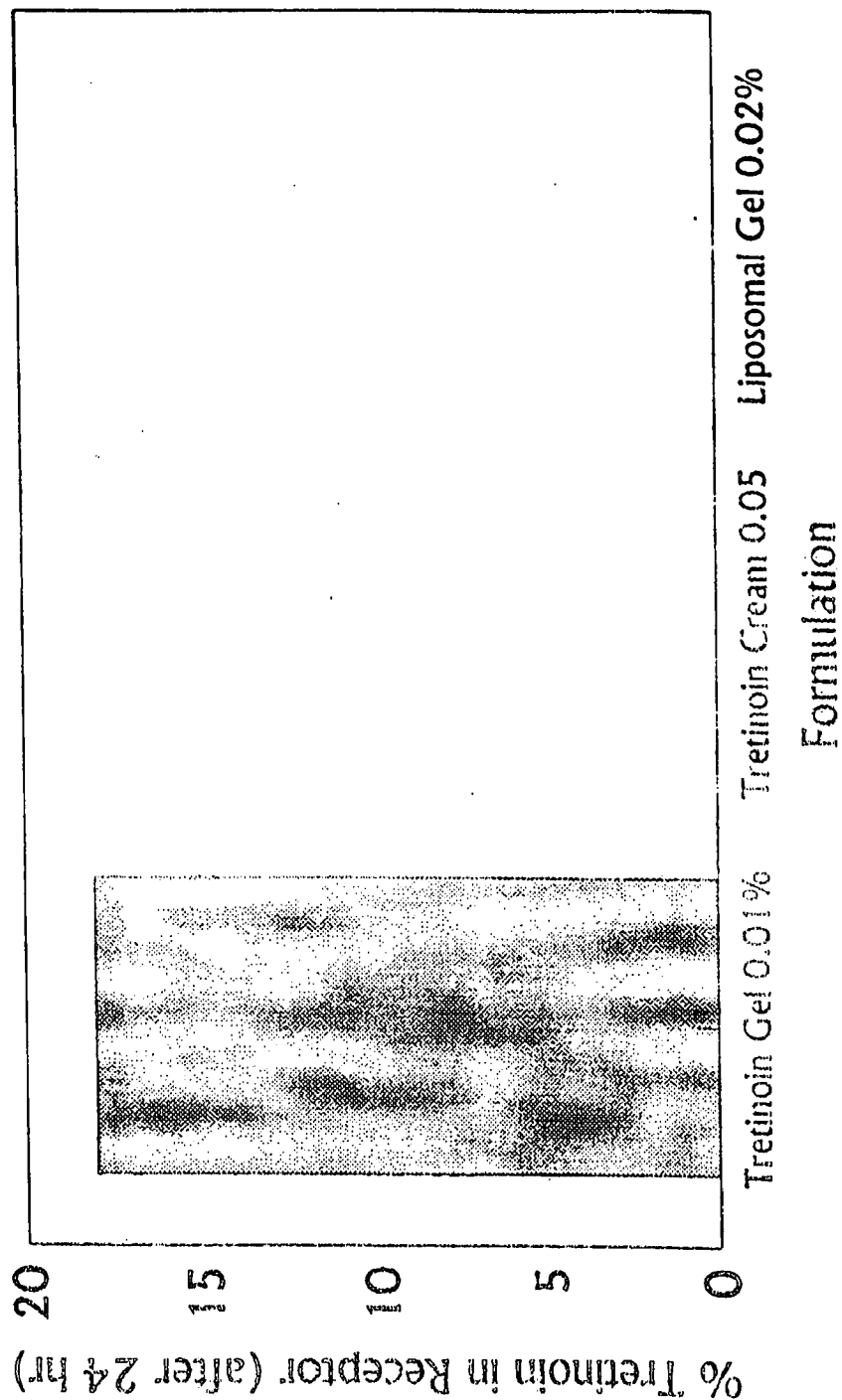


Figure 2

In Vitro Skin Permeation of Tretinoin from Various Formulations



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No
PCT/IB 98/00206

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A 61 K 31/20, A 61 K 9/133, A 61 K 9/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A 61 K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0253619 A2 (CILAG LTD) 20 January 1988 (20.01.88), claims 1-3, 11-14, column 3, lines 45-53, column 4, lines 31-56, column 5, lines 8-15, column 5, line 54 - column 6, line 2 (cited in the application).	1, 2, 6, 7, 10, 11
Y	Claims 1-3, 11-14, column 3, lines 45-53, column 4, lines 31-56, column 5, lines 8-15, column 5, line 54 - column 6, line 2.	3-5, 8, 9, 12
Y	-- US 5034228 A (MEYBECK, A. et al.) 23 July 1991 (23.01.91), claims 1, 3, 12, 16-22,	3-5, 8, 9, 12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

04 May 1998

Date of mailing of the international search report

12. 06. 98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

MAZZUCCO e.h.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

-2-

International / Publication No

PCT/IB 98/00206

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p>abstract, column 2, line 53 - column 3, line 22, examples 3-6, 13, 14 (cited in the application). --</p>	
X	<p>WO 95/35095 A1 (YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNI- VERSITY OF JERUSALEM) 28 December 1995 (28.12.95), abstract, claims 1-3, 5, 6, page 3, lines 10-17, page 7, lines 2-6. --</p>	<p>1-5, 10, 11</p>
A	<p>WO 90/14833 A1 (BAZZANO, G.) 13 December 1990 (13.12.90), claims 1-16. --</p>	<p>1-12</p>
A	<p>MAINGNEN, F. et al. Mise au point, developpement d'une formulation de liposomes de tretinoine pour la realisation d'un essai clinique dans le sarcome de Kaposi. Journal De Pharmacie Clinique, June 1995, Vol. 14, No. 2, pages 137-138, the whole article (cited in the application). ----</p>	<p>1</p>

ANHANG

zum internationalen Recherchen-
bericht über die internationale
Patentanmeldung Nr.

ANNEX

to the International Search
Report to the International Patent
Application No.

ANNEXE

au rapport de recherche inter-
national relatif à la demande de brevet
international n°

PCT/IB 98/00206 SAE 184610

In diesem Anhang sind die Mitglieder
der Patentfamilien der im obenge-
nannten internationalen Recherchenbericht
angeführten Patentdokumente angegeben.
Diese Angaben dienen nur zur Unter-
richtung und erfolgen ohne Gewähr.

This Annex lists the patent family
members relating to the patent documents
cited in the above-mentioned inter-
national search report. The Office is
in no way liable for these particulars
which are given merely for the purpose
of information.

La présente annexe indique les
membres de la famille de brevets
relatifs aux documents de brevets cités
dans le rapport de recherche inter-
national visée ci-dessus. Les renseigne-
ments fournis sont donnés à titre indica-
tif et n'engagent pas la responsabilité
de l'Office.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument Patent document cited in search report Document de brevet cité dans le rapport de recherche		Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication	Mitglied(er) der Patentfamilie Patent family member(s) Membre(s) de la famille de brevets	Datum der Veröffentlichung Publication date Date de publication
EP A2	253619	20-01-88	AT E A1 753857/87 AU B2 5980002 CA A1 13028885 CN A 87105547 DE C0 3776015 DK A0 36711/87 DK A 36711/87 EP A3 2253619 EP B1 2253619 ES T3 2055703 FI A0 8731111 FI A 8731111 FI B 90396 FI C 90396 HK A 784792 IE B 60469 JP A2 63116737 JP B2 574309 KR B1 9502146 NO A0 872929 NO A 872929 NO B 170129 NO C 170129 SG A 445792 UA A 8708142 KR Y1 9008620	15-02-92 21-01-88 14-06-90 09-06-92 18-05-88 27-02-92 14-07-87 16-01-88 14-12-88 15-01-92 01-09-94 14-07-87 16-01-88 29-10-93 10-02-94 23-10-92 13-07-94 21-05-88 22-01-97 14-03-95 14-07-87 18-01-88 09-06-92 16-09-92 04-09-92 22-02-89 22-09-90
US A	5034228	23-07-91	AT E CA A1 1298195 DE C0 3686325 DE T2 3686325 EP A1 2229561 EP TD 2229561 EP A2 4723335 EP A3 4723335 EP B1 2229561 ES AF 20003605 FR A1 3391105 FR B1 3391105 HK A 3594793 JP A2 62215514 JP B4 5015689 JP A2 9110669 SG A 374793	15-08-92 31-03-93 10-09-92 11-03-93 22-07-87 28-04-88 26-02-92 10-06-92 05-08-92 01-11-88 12-06-87 24-03-89 23-06-93 22-09-87 02-03-93 28-04-97 11-06-93
WD A1	9535095	28-12-95	AU A1 29776/95 EP A1 804160 IL A0 114229 US A 5540934 US A 5716638	15-01-96 05-11-97 31-10-95 30-07-96 10-02-98
WD A1	9014833	13-12-90	CA AA 2063576 CA C0 2063576 DE C0 69029804 DE T2 69029804 EP A1 481007 EP A4 481007 EP B1 481007 US A 5721275	08-12-90 25-01-94 06-03-97 04-09-97 22-04-92 22-07-92 22-01-97 24-02-98



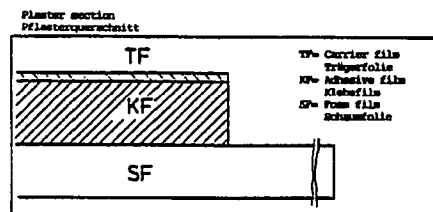
<p>(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 31/21, 9/70</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 92/22292</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Dezember 1992 (23.12.92)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP92/01169</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 25. Mai 1992 (25.05.92)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 41 18 891.8 10. Juni 1991 (10.06.91) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, D-4019 Monheim/Rhld. (DE). LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GmbH & Co. KG [DE/DE]; Irlicher Str. 55, D-5450 Neuwied 12 (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : BEUTNER, Dieter [DE/DE]; Lortzingweg 52, D-4019 Monheim (DE). KNOBELSDORFF, V., Henning [DE/DE]; Rüsterstr. 40, D-5300 Bonn 3 (DE). WOLFF, Hans-Michael [DE/DE]; Richard-Wagner-Str. 2, D-4019 Monheim (DE). HOFFMANN, Rainer [DE/DE]; Burghofstr. 123, D-5450 Neuwied 22 (DE). MECONI, Reinhold [DE/DE]; Alemannenstr. 42, D-5450 Neuwied 11 (DE). KLEIN, Robert, Peter [DE/DE]; Wickingenstr. 3, D-5450 Neuwied 11 (DE).</p>	<p>(74) Anwalt: COHAUSZ & FLORACK; Schumannstr. 97/Postf. 14 01 61, D-4000 Düsseldorf 1 (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), US.</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	

(54) Title: NITROGLYCERINE PLASTER AND PROCESS FOR MAKING IT

(54) Bezeichnung: NITROGLYCERIN-PFLASTER UND VERFAHREN ZU SEINER HERSTELLUNG

(57) Abstract

The invention relates to a dermal plaster for the transdermal provision of nitroglycerine consisting of a carrier film and a removable protective film and a special adhesive mass containing nitroglycerine on the basis of a cross-linked acrylate-vinyl acetate copolymer in which the monomer mix used for polymerisation contains 21 to 40 % wt. vinyl acetate, 55 to 70 % wt. of an acrylic acid-C₂₋₈-alkyl ester and 3 to 10 % wt. of an acrylic acid-C₂₋₄-hydroxyalkyl ester and which is cross-linked by heating and the removal of any solvents present after the addition of a customary cross-linking agent and the nitroglycerine. The special adhesive mass of the invention has not only a high absorption capacity but also a high and controllable capacity for giving off nitroglycerine so that the delivery area of the plaster can be kept small for the necessary quantity to be delivered daily and hence the cost of the plaster is very low. At the same time, the manufacturing process is simplified by the simple adhesive compound, there is not need for the addition of further substances to improve the transepidermal conveyance of substances and the cost of the plaster can thus be kept down and the risk of skin irritation is avoided.



(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Hautpflaster zur transdermalen Verabreichung von Nitroglycerin, bestehend neben einer Trägerfolie und einer abziehbaren Schutzfolie aus einer Nitroglycerin enthaltenden besonderen Klebemasse auf Basis eines vernetzten Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisats, dessen zur Polymerisation eingesetztes Monomergemisch 21 bis 40 Gew.-% Vinylacetat, 55 bis 70 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₈-alkylesters und 3 bis 10 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₄-hydroxyalkylesters enthält und das nach Zumischen eines üblichen Vernetzers und dem Nitroglycerin zusätzlich durch Erwärmen und Entfernen von vorhandenen Lösungsmitteln vernetzt ist. Die spezielle erfindungsgemäße Klebemasse hat nicht nur eine hohe Aufnahmekapazität, sondern auch eine hohe und kontrollierbare Abgabefähigkeit für Nitroglycerin, so daß für die notwendige Freisetzungsmenge pro Tag die Freisetzungsfläche des Pflasters klein gehalten werden kann und so die Kosten des Pflasters sehr niedrig sind. Gleichzeitig wird durch die einfache Klebemasse das Herstellungsverfahren vereinfacht, der Zusatz weiterer Stoffe zur Erhöhung des transepidermalen Stofftransports eingespart und so die Kosten des Pflasters weiter gering gehalten und das Risiko von Hautirritationen vermieden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MN	Mongolei
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Sowjet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TC	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

Nitroglycerin-Pflaster und Verfahren zu seiner Herstellung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Hautpflaster zur transdermalen Verabreichung von Nitroglycerin, bestehend aus einer Trägerfolie und einer Nitroglycerin enthaltenden Klebmasse auf Basis eines vernetzten Acrylat-Copolymerisates. Das Pflaster weist weiterhin eine Schutzfolie auf, die vor Gebrauch des Pflasters, d.h. vor Anbringen desselben auf die Haut durch Abziehen entfernt wird.

Hautpflaster zur transdermalen Verabreichung von Nitroglycerin sind zahlreich bekannt. Zum Beispiel beschreiben DE 2135533 und DE 3315272 Pflaster, die mehrschichtig aufgebaut sind und die Wirkstoffabgabe steuern. Nitroglycerin wird nach verschiedenen Mechanismen, sei es aus einem einschichtigen Reservoir durch eine Steuermembran (DE 2135533), sei es durch besondere Gestaltung des mehrschichtigen Reservoirs (DE 3315272), freigesetzt. Da die vielschichtigen Hautpflaster insbesondere in ihrer Herstellung recht teuer sind, hat man in jüngerer Vergangenheit Pflaster entwickelt, die neben der Trägerfolie aus einer einzigen Schicht aufgebaut sind. Um in genügendem Ausmaß Nitroglycerin aufnehmen und wieder in genügendem Maß Nitroglycerin an die Haut abgeben zu können, hat man hierbei verschiedene selbstklebende Haftklebmassen mit den verschiedensten Eigenschaften in bezug auf Wirkstoffaufnahmekapazität, Wirkstoffabgabe und Haftfähigkeit auf der Haut entwickelt. Als Beispiele hierfür seien genannt GB-A 2095108, DE-OS 3231400, GB-A 2086224, EP-A 0062682, EP 85903926.5, EP 86902978.5,

EP 0285550, EP 0272562, US 4608249 und DE-PS 3200369. Je nach den eingesetzten Materialien und dem Vernetzungsgrad haben die Pflaster unterschiedliche Aufnahmekapazität und Abgabefähigkeit für Nitroglycerin und sind durch eine unterschiedliche Haftfähigkeit zur Haut gekennzeichnet. Unterschiedliche Hautverträglichkeit spielt ebenso eine erhebliche Rolle. Manche der Pflaster enthalten zusätzlich Stoffe zur Erhöhung des transepidermalen Stofftransports (sog. Resorptionsbeschleuniger).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Schaffung eines Hautpflasters zur transdermalen Verabreichung von Nitroglycerin, das gekennzeichnet ist durch Einsatz eines Haftklebers, der nicht nur eine möglichst hohe Aufnahmekapazität, sondern auch eine hohe Abgabefähigkeit für Nitroglycerin besitzt, so daß für die notwendige Freisetzungsmenge pro Tag die Freisetzungsfläche des Pflaster klein gehalten werden kann und hierdurch die Kosten des Pflasters möglichst niedrig sind. Gleichzeitig soll durch Einsetzung eines speziellen Klebers das Herstellungsverfahren vereinfacht, seine Kosten gering und der Zusatz von Resorptionsbeschleunigern eingespart werden. Diese Vereinfachung der pharmazeutischen Formulierung verringert zugleich das Risiko von Hautirritationen und/oder einer unkontrollierbaren Veränderung der Nitroglycerinkonzentration in der Haftklebmasse, was mit der Penetration von Resorptionsbeschleunigern aus der Klebmasse in die Haut einhergehen kann.

Das erfindungsgemäße Hautpflaster zur transdermalen Verabreichung von Nitroglycerin, bestehend aus einer Trägerfolie, einer Nitroglycerin enthaltenden Klebmasse auf Basis eines vernetzten Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisats und einer üblichen abziehbaren Schutzfolie

ist dadurch gekennzeichnet, daß die das Nitroglycerin enthaltende Klebmasse dadurch erhalten ist, daß in einer ersten Stufe ein Gemisch aus 21 bis 40 Gew.-% Vinylacetat, 55 bis 70 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₈-alkylesters und 3 bis 10 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₄-hydroxyacrylesters, bei 100 Gew.-% Monomeren im Gemisch, in einem organischen Lösungsmittel einer radikalischen Polymerisation unterworfen wird, sodann in einer zweiten Stufe ein übliches Vernetzungsmittel in einem organischen Lösungsmittel und das Nitroglycerin in der für die beabsichtigte Anwendung des Pflasters notwendigen Menge, gegebenenfalls in einem organischen Lösungsmittel zugemischt wird und schließlich in einer dritten Stufe das erhaltene Gemisch bzw. das bestimmte Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisat in einer zusätzlichen Stufe unter Erwärmen und Entfernen des eingesetzten organischen Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemischs vernetzt wird und das enthaltene Nitroglycerin durch die nachträgliche und zusätzliche Vernetzung des besonderen Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisats in besonderer Weise in die Klebmasse "eingebaut" wird. Das Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisat hat eine relative Viskosität von 3,0 bis 4,2.

Bevorzugt enthält das Monomerengemisch neben Vinylacetat 2-Ethylhexylacrylat und Hydroxyethylacrylat. Bevorzugt ist die nachfolgende Vernetzung des besonderen Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisats mit einem Titansäureester bestehend aus Polybutyltitanat und/oder Titanacetylacetonat, insbesondere in einer Menge von 0,3 bis 3 Gew.-% hiervon, die Gewichtsprocente bezogen auf das Gewicht des Copolymerisats, durchgeführt.

Das Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemäßen Pflasters ist dadurch gekennzeichnet, daß eine Nitroglycerin in der für die beabsichtigte Anwendung des

Pflasters notwendigen Menge und einen üblichen Vernetzer oder ein übliches Vernetzergemisch enthaltende Lösung eines durch radikalische Polymerisation eines Monomerengemisches bestehend aus 21 bis 40 Gew.-% Vinylacetat, 55 bis 70 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₈-alkylesters und 3 bis 10 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₄-hydroxyalkylesters erhaltenen Copolymerisats auf die Schutzfolie des Pflasters in der gewünschten Schichtdicke aufgetragen wird und das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch unter Erwärmen entfernt und so die zusätzliche Vernetzung des besonderen Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisats durchgeführt wird.

Vorzugsweise ist das Verfahren dadurch gekennzeichnet, daß das Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisat, Nitroglycerin und Vernetzer gelöst sind in einem Lösungsmittel, das 20 bis 40 Gew.-% Ethanol oder eines Ethanol-Methanol-Gemisches enthält, mit einem Feststoffanteil, bestehend aus 40 bis 60 Gew.-% des Gemischs aus dem besonderen Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisat, Vernetzer und dem Nitroglycerin.

Ausführungsbeispiel

Herstellungsverfahren für Hautpflaster zur transdermalen Anwendung von Nitroglycerin gemäß vorliegender Erfindung, die Mengenangaben bezogen auf eine Ansatzgröße von 100 m².

Zu 16,00 kg einer 40 %-igen Lösung (G/G) des Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisates werden unter intensiver Durchmischung 4,00 kg Nitroglycerin in öliger Form langsam zugeführt. Anschließend wird die Mischung durch Rühren homogenisiert. Es resultiert eine 20 %-ige (G/G) Lösung von Nitroglycerin in dieser Kleberlösung.

Das Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisat wird wie folgt hergestellt:

Von der Gesamtmenge von 112 g Vinylacetat, 270 g 2-Ethylhexylacrylat, 20 g Hydroxyethylacrylat, 1,4 g Azodiisobutyronitril und 407 g Ethylacetat werden 112 g Vinylacetat, 39 g 2-Ethylhexylacrylat, 3 g Hydroxyethylacrylat und 0,5 g Azodiisobutyronitril zu 115 g Ethylacetat zugegeben und bis zum Rückfluß erhitzt. Der Restanteil der Bestandteile wird über eine Zeitdauer von 4 Stunden unter konstantem Rückfluß zugegeben. Nach Beendigung der Polymerisation wird die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt. Die resultierende Kleberpolymerlösung hat eine Viskosität von 5300 mPa.s bei 25 °C, gemessen mit einem Brookfield-Viskosimeter, einen Feststoffanteil von 47,9 % und die relative Viskosität beträgt 3,1.

Zu dieser Lösung werden 1,35 Titanacetylacetonat und genügend Ethanol oder Ethanol-Ethylacetat-Mischung zugegeben, um den Feststoffgehalt im Produkt auf 40 % einzustellen.

Beispiel 1

Die oben genannte 20 % (G/G) Nitroglycerin enthaltende Kleberlösung wird auf eine 100 µm dicke silikonisierte Polyesterfolie aufgetragen, so daß nach dem Entfernen des Lösungsmittels ein Film mit einem Flächengewicht von 92 g/m² resultiert. Dieser Film wird mit einer 19 µm dicken Polyesterfolie abgedeckt und zu Pflastern mit einer Kontaktfläche von 16 qcm gestanzt (Abb. 1 und 2). Ein so hergestelltes Hautpflaster mit einem Gewicht von 420 mg enthält 55 mg Nitroglycerin.

Zur Beurteilung des Wirkstoffliberationsverhaltens in vitro wird ein Pflaster mit einer ausgestanzten Fläche von 3,14 qcm in einer modifizierten Franz-Diffusionszelle (vgl. Chien, Yie W., Drugs of Today Vol. 23, No. 11 (1987) 625 - 646) auf einer Hautpräparation haarloser Mäuse befestigt.

Unmittelbar anschließend wird die Zelle mit 18,00 ml isotonischer Phosphatpufferlösung ($32 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) luftblasenfrei befüllt und auf $32 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ thermostatisiert. Nach 2, 4, 6 und 24 Stunden wird das Freisetzungsmedium durch frische auf $32 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ thermostatisierte Lösung ersetzt. Die entnommene Lösung wird HPLC-chromatographisch (= hochleistungsflüssigkeits-chromatographisch (Lit.: Pharm.Biol. 4, 32 (1981))) auf ihren Nitroglyceringehalt untersucht. Das nach dieser Methode gemessene Freisetzungsprofil für ein 16 qcm großes Pflaster ist in Abb. 3 wiedergegeben.

Die mittleren Nitroglycerin-Freisetzungsraten (\pm S.D.) betrugen (n = 3):

nach 2 Stunden	$2,32 \pm 0,56$ mg/16 qcm
nach 4 Stunden	$4,42 \pm 1,00$ mg/16 qcm
nach 6 Stunden	$6,43 \pm 1,33$ mg/16 qcm
nach 24 Stunden	$18,74 \pm 2,43$ mg/16 qcm

Beispiel 2

Der oben genannten 20 % (G/G) Nitroglycerin enthaltenden Kleberlösung werden zusätzlich 0,8 % (G/G) Titanacetylacetonat (Hersteller: Dynamit Nobel Nederland B.V., 75 %-ige (G/G) Lösung in Isopropanol), bezogen auf einen 40 %-igen (G/G) Feststoffanteil der Polyacrylatkleberlösung zuzüglich Nitroglycerin,

zugesezt und das Gemisch homogenisiert. Diese Lösung wird auf eine 100 μ m dicke silikonisierte Polyesterfolie aufgetragen, so daß nach dem Entfernen des Lösungsmittels ein Film mit einem Flächengewicht von 93 g/m² resultiert. Dieser Film wird mit einer 19 μ m dicken Polyesterfolie abgedeckt und zu Pflastern mit einer Kontaktfläche von 16 qcm gestanzt (Abb. 1 und 2). Ein so hergestelltes Hautpflaster mit einem Gewicht von 420 mg enthält 55 mg Nitroglycerin.

Die Wirkstofffreisetzung in vitro wurde entsprechend der Methode in Beispiel 1 durchgeführt. Das entsprechende Freisetzungsprofil ist ebenfalls in Abb. 3 graphisch wiedergegeben.

Die mittleren Nitroglycerin-Freisetzungsraten (\pm S.D.) betrugen (n = 3):

nach 2 Stunden	0,54 \pm 0,20 mg/16 qcm
nach 4 Stunden	1,20 \pm 0,37 mg/16 qcm
nach 6 Stunden	1,78 \pm 0,53 mg/16 qcm
nach 24 Stunden	6,60 \pm 1,56 mg/16 qcm

Beispiel 3

Die oben genannte 20 % (G/G) Nitroglycerin enthaltende Kleberlösung wird auf eine 100 μ m dicke silikonisierte Polyesterfolie aufgetragen, so daß nach dem Entfernen des Lösungsmittels ein Film mit einem Flächengewicht von 64 g/m² resultiert. Dieser Film wird mit einer 19 μ m dicken Polyesterfolie abgedeckt und zu Pflastern mit einer Kontaktfläche von 16 qcm gestanzt (Abb. 1 und 2). Ein so hergestelltes Hautpflaster mit einem Gewicht von 360 mg enthält 40 mg Nitroglycerin. Die Wirkstofffreisetzung in vitro wurde entsprechend der

Methode in Beispiel 1 durchgeführt. Das entsprechende Freisetzungsprofil ist ebenfalls in Abb. 3 graphisch wiedergegeben.

Die mittleren Nitroglycerin-Freisetzungsraten (\pm S.D.) betrugen (n = 3):

nach 2 Stunden	$1,27 \pm 0,29$ mg/16 qcm
nach 4 Stunden	$2,48 \pm 0,48$ mg/16 qcm
nach 6 Stunden	$3,56 \pm 0,60$ mg/16 qcm
nach 24 Stunden	$10,79 \pm 0,82$ mg/16 qcm.

Patentansprüche

1. Hauptpflaster zur transdermalen Verabreichung von Nitroglycerin, bestehend aus einer Trägerfolie, einer Nitroglycerin enthaltenden Klebmasse auf Basis eines Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisats und einer vor Gebrauch entfernbaren üblichen Schutzfolie, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß die das Nitroglycerin enthaltende Klebmasse hergestellt ist durch:

- 1) radikalische Polymerisation eines Gemisches von 21 bis 40 Gew.-% Vinylacetat, 55 bis 70 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₈-alkylesters und 3 bis 10 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₄-hydroxyalkylesters, bezogen auf 100 Gew.-% des eingesetzten Monomergemisches, in einem organischen Lösungsmittel,
- 2) Zumischen eines üblichen Vernetzers in einem organischen Lösungsmittel und des Nitroglycerins in der für die Anwendung des Pflasters notwendigen Menge und
- 3) Vernetzung des erhaltenen Gemischs unter Erwärmung und Entfernung des eingesetzten Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemischs.

2. Hauptpflaster gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Acrylsäure-C₂₋₄-hydroxyalkylester Hydroxyethylacrylat ist.

3. Hauptpflaster gemäß einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Acrylsäure-C₂₋₈-alkylester neben 2-Hydroxyethylacrylat Ethylacrylat ist.

4. Hauptpflaster gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Vernetzer ein Titansäureester oder ein Titansäureestergemisch ist.

5. Hauptpflaster gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß zur Vernetzung 0,3 bis 3 Gew.-% eines Titansäureesters oder Titansäureestergemischs eingesetzt werden, wobei die Gewichtsprozent bezogen sind auf das Gewicht des Vernetzer enthaltenden, durch radikalische Polymerisation erhaltenen Copolymerisats.

6. Hauptpflaster gemäß einem der Ansprüche 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Vernetzer Titanacetylacetonat und/oder Polybutyltitanat ist.

7. Verfahren zur Herstellung eines Pflasters gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß ein das Nitroglycerin in der zur Anwendung des Pflasters notwendigen Menge und einen Vernetzer enthaltende Lösung eines Acrylat-Vinylacetat- Copolymerisats, hergestellt durch radikalische Polymerisation eines Monomerengemisches bestehend aus 21 bis 40 Gew.-% Vinylacetat, 55 bis 70 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₈-alkylesters und 3 bis 10 Gew.-% eines Acrylsäure-C₂₋₄-hydroxyalkylesters, bezogen auf 100 Gew.-% des eingesetzten Monomerengemisches, in einem organischen Lösungsmittel, auf die Schutzfolie des Pflasters in der gewünschten Schichtdicke aufgetragen wird, das Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch unter Erwärmen entfernt wird, und so die Vernetzung des besonderen Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisats durchgeführt wird und sodann die Trägerfolie aufgebracht wird und das Pflaster auf die gewünschte Größe zugeschnitten und/oder gestanzt wird.

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das besondere Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisat, das Nitroglycerin und der Vernetzer gemeinsam in einem Lösungsmittelgemisch gelöst sind, das 20 bis 40 Gew.-% Ethanol oder eines Ethanol-Methanol-Gemisches enthält, und sein Feststoffanteil, bestehend aus dem besonderen Acrylat-Vinylacetat-Copolymerisat, Vernetzer und Nitroglycerin, 40 bis 60 Gew.-% beträgt.

1/2

Fig.1

Pflasterquerschnitt

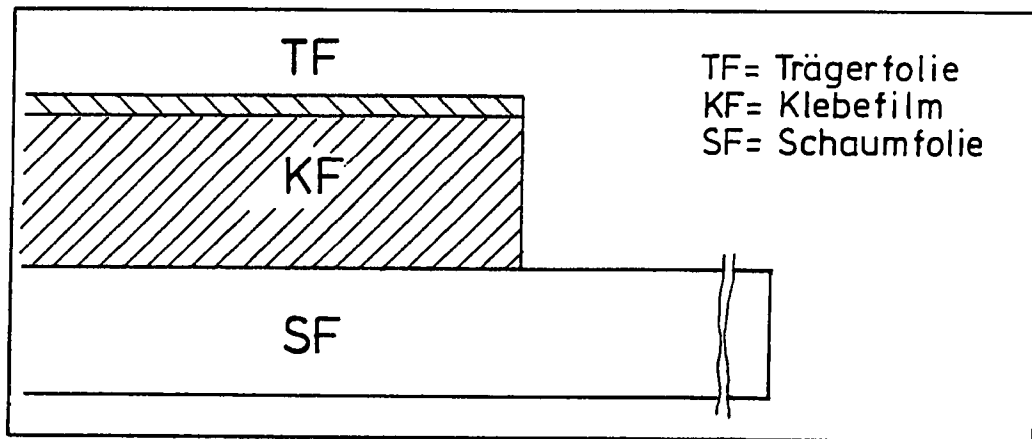
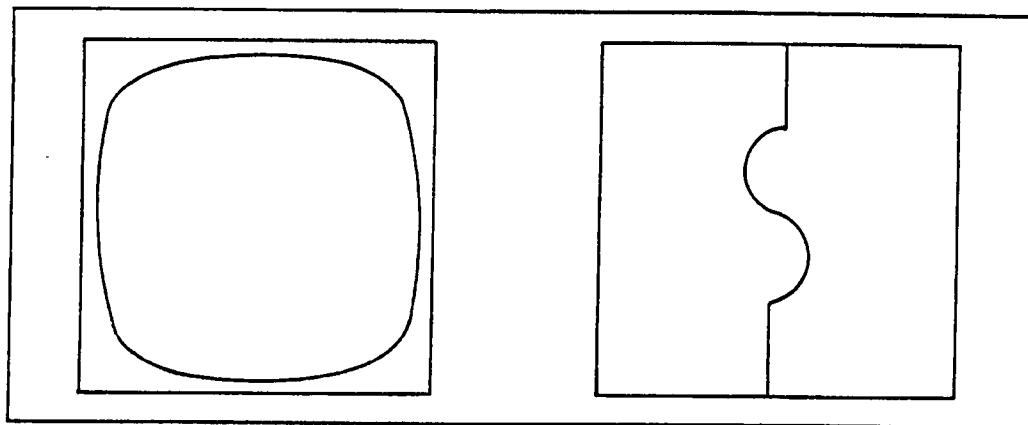
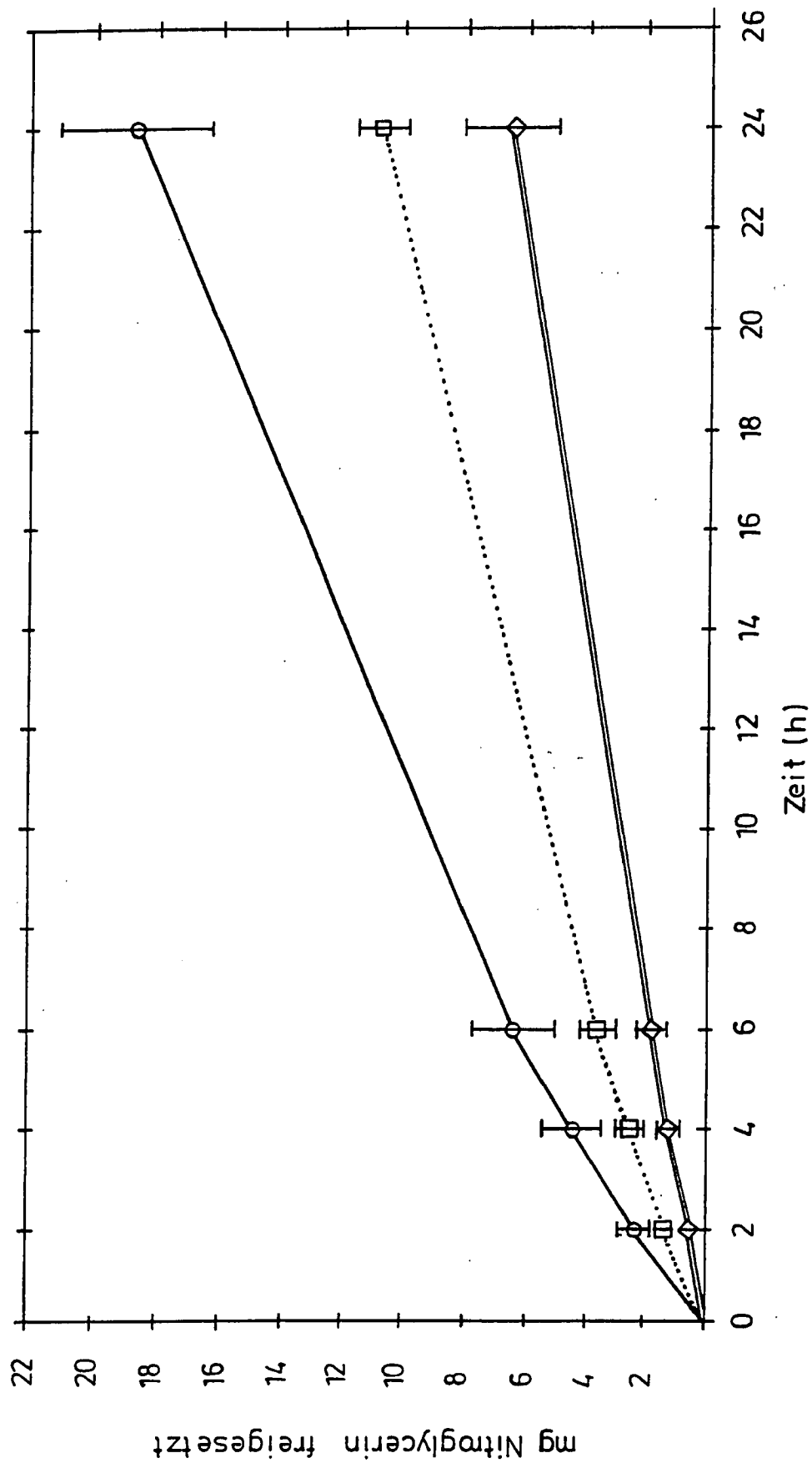


Fig.2

Vorderseite eines ge-
stanzten PflastersRückseite eines ge-
stanzten Pflasters

Nitroglycerinfreisetzung aus Hautpflastern gemäß vorliegender Erfindung



—○— Beispiel 1 —◇— Beispiel 2 □..... Beispiel 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP92/01169

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5 A61K 31/21 A61K 9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Derwent File Supplier & Base WPIL, AN=88-033094 [05] Derwent Publications Ltd, London, GB, & JP, A,62292877 (NIPPON SHOKUBAI KAGAKU) 19 December 1987, see abstract	1-8
Y	--- EP, A,0285550 (SEKISUI KAGAKU KOGYO K.K.) 5 October 1988, see page 4, paragraph 1; claims (cited in the application)	1-8
Y,X	--- EP, A,0272562 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GmbH & CO. KG) 29 June 1988, see page 3, lines 40-55; page 4, lines 1-6,18-27, page 5, line 20 (cited in the application)	1-8
Y	--- GB, A,2086224 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL) 12 May 1982, see page 2, lines 23-24,31-35,38-42; claims	1-8
P,X	--- EP, A,0435199 (NITTO DENKO CORP.) 3 July 1991 see page 3, lines 39-55; page 5, lines 13-23; example 7, claims 1,5-8	1-8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 July 1992 (23.07.92)

Date of mailing of the international search report

4 September 1992 (04.09.92)

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP92/01169

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Chemical Abstracts, Vol. 97, No.12, September 1982, (Columbus, Ohio, US), see page 403, abstract No. 98386f, & JP,A,82107155 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD) 3 July 1982, see abstract ---	1-8
A	EP, A,0427877 (NITTO DENKO CORP.) 22 May 1991, see example 1, claims ---	1-8
P,A	EP, A,0450986 (SEKISUI KAGAKU KOGYO K.K.) 9 October 1991, see page 3, line 52- page 4, line 4 page 4, lines 25-27; claims ---	1-8
A	WO, A,8606281 (RIKER LABS.) 6 November 1986 see page 5, line 18- page 6, line 13; claims (cited in the application) ---	1-8
A	EP, A,0062682 (NICHIBAN CO., LTD) 20 October 1982 see claims; (cited in the application) -----	1-8

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9201169
SA 59982

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 20/08/92. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0285550	05-10-88	JP-A- 63246325 US-A- 4971799	13-10-88 20-11-90
EP-A- 0272562	29-06-88	DE-A- 3643987 JP-A- 63264687	23-06-88 01-11-88
GB-A- 2086224	12-05-82	JP-C- 1269369 JP-A- 57075918 JP-B- 58043368 AU-B- 539237 AU-A- 6883581 BE-A- 888156 CA-A- 1188613 CH-A- 651213 DE-A, C 3111550 FR-A, B 2493144 NL-A- 8101518 SE-B- 448063 SE-A- 8101992 US-A- 4390520	10-06-85 12-05-82 27-09-83 20-09-84 06-05-82 16-07-81 11-06-85 13-09-85 19-05-82 07-05-82 17-05-82 19-01-87 01-05-82 28-06-83
EP-A- 0435199	03-07-91	EP-A- 0436203 EP-A- 0435200 JP-A- 3220120 JP-A- 3220121 JP-A- 3223212	10-07-91 03-07-91 27-09-91 27-09-91 02-10-91
EP-A- 0427877	22-05-91	JP-A- 1287024	17-11-89
EP-A- 0450986	09-10-91	JP-A- 3291217	20-12-91
WO-A- 8606281	06-11-86	US-A- 4751087 AU-B- 593810 AU-A- 5772586 CA-A- 1273871 DE-A- 3685545 EP-A, B 0219539 JP-T- 62502965	14-06-88 22-02-90 18-11-86 11-09-90 09-07-92 29-04-87 26-11-87

EP 9201169
SA 59982

The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 20/08/92
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

27-02-91
15-05-82
11-05-82
29-04-82
19-03-85

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 92/01169

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Cl.5 A 61 K 31/21 A 61 K 9/70		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl.5	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
Y	Derwent File Supplier & Base WPIL, AN=88-033094 [05], Derwent Publications Ltd, London, GB, & JP,A,62292877 (NIPPON SHOKUBAI KAGAKU) 19 December 1987, siehe Zusammenfassung ---	1-8
Y	EP,A,0285550 (SEKISUI KAGAKU KOGYO K.K.) 5. Oktober 1988, siehe Seite 4, Absatz 1; Ansprüche (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-8
Y,X	EP,A,0272562 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GmbH & CO. KG) 29. Juni 1988, siehe Seite 3, Zeilen 40-55; Seite 4, Zeilen 1-6, 18-27, Seite 5, Zeile 20 (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-8
Y	GB,A,2086224 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL) 12. Mai 1982, siehe Seite 2, Zeilen 23-24, 31-35, 38-42; Ansprüche ---	1-8
-/-		
^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ : <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%;"> <p>^{"A"} Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>^{"E"} älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>^{"L"} Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>^{"O"} Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>^{"P"} Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>^{"T"} Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>^{"X"} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>^{"Y"} Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>^{"&"} Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
23-07-1992	04.09.92	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Repräsentanten	
EUROPAISCHES PATENTAMT		

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	EP,A,0435199 (NITTO DENKO CORP.) 3. Juli 1991, siehe Seite 3, Zeilen 39-55; Seite 5, Zeilen 13-23; Beispiel 7, Ansprüche 1,5-8 ---	1-8
A	Chemical Abstracts, Band 97, Nr. 12, September 1982, (Columbus, Ohio, US), siehe Seite 403, Zusammenfassung Nr. 98386f, & JP,A,82107155 (NITTO ELECTRIC INDUSTRIAL CO., LTD) 3. Juli 1982, siehe Zusammenfassung ---	1-8
A	EP,A,0427877 (NITTO DENKO CORP.) 22. Mai 1991, siehe Beispiel 1; Ansprüche ---	1-8
P,A	EP,A,0450986 (SEKISUI KAGAKU KOGYO K.K.) 9. Oktober 1991, siehe Seite 3, Zeile 52 - Seite 4, Zeile 4; Seite 4, Zeilen 25-27; Ansprüche ---	1-8
A	WO,A,8606281 (RIKER LABS.) 6. November 1986, siehe Seite 5, Zeile 18 - Seite 6, Zeile 13; Ansprüche (in der Anmeldung erwähnt) ---	1-8
A	EP,A,0062682 (NICHIBAN CO., LTD) 20. Oktober 1982, siehe Ansprüche (in der Anmeldung erwähnt) -----	1-8

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9201169
SA 59982

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentedokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 20/08/92
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0285550	05-10-88	JP-A- 63246325 US-A- 4971799	13-10-88 20-11-90
EP-A- 0272562	29-06-88	DE-A- 3643987 JP-A- 63264687	23-06-88 01-11-88
GB-A- 2086224	12-05-82	JP-C- 1269369 JP-A- 57075918 JP-B- 58043368 AU-B- 539237 AU-A- 6883581 BE-A- 888156 CA-A- 1188613 CH-A- 651213 DE-A,C 3111550 FR-A,B 2493144 NL-A- 8101518 SE-B- 448063 SE-A- 8101992 US-A- 4390520	10-06-85 12-05-82 27-09-83 20-09-84 06-05-82 16-07-81 11-06-85 13-09-85 19-05-82 07-05-82 17-05-82 19-01-87 01-05-82 28-06-83
EP-A- 0435199	03-07-91	EP-A- 0436203 EP-A- 0435200 JP-A- 3220120 JP-A- 3220121 JP-A- 3223212	10-07-91 03-07-91 27-09-91 27-09-91 02-10-91
EP-A- 0427877	22-05-91	JP-A- 1287024	17-11-89
EP-A- 0450986	09-10-91	JP-A- 3291217	20-12-91
WO-A- 8606281	06-11-86	US-A- 4751087 AU-B- 593810 AU-A- 5772586 CA-A- 1273871 DE-A- 3685545 EP-A,B 0219539 JP-T- 62502965	14-06-88 22-02-90 18-11-86 11-09-90 09-07-92 29-04-87 26-11-87

EPO FORM P0473

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9201169

SA 59982

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 20/08/92.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0062682	20-10-82	JP-B- 3014809	27-02-91
		JP-A- 57077617	15-05-82
		AU-A- 7722981	11-05-82
		WO-A- 8201317	29-04-82
		US-A- 4505891	19-03-85

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82